

Herr Prof. Dr. Arne Burkhardt
Pathologisches Institut
Obere Wässere 3-7
Reutlingen
Deutschland

16. Februar 2022

Sehr geehrte(r) Herr Prof. Dr. Burkhardt,
Sehr geehrte(r) Herr Prof. Dr. Lang,

Vielen Dank für Ihre kürzliche Anfrage an BioNTech Medical Information. Sie haben um die folgenden Informationen gebeten:

- Anfrage der Pathologen Prof. Dr. Arne Burkhardt und Prof. Dr. Walter Lang hinsichtlich des Impfstoffes Comirnaty

Comirnaty ▼ (der COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)) wird zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 durch das SARS-CoV-2-Virus angewendet. Die Anwendung des Impfstoffs sollte in Übereinstimmung mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen. Informationen zu den einzelnen Formulierungen des Impfstoffs finden Sie in der entsprechenden Fachinformation unter https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnatyepar-product-information_de.pdf oder unter <https://praxis.comirnaty.de/de/public/download-center.html#fachinformationen>.

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, kontaktieren Sie uns bitte telefonisch unter +49 6131 9084-0 oder per E-Mail an medinfo@biontech.de unter Angabe des Falls #00004293. Weitere Informationen finden Sie auch auf der BioNTech-Website unter <https://biontech.de/>.

Mit freundlichen Grüßen
BioNTech Medical Information

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Bitte melden Sie Verdachtsfälle von Nebenwirkungen direkt an BioNTech (medinfo@biontech.de) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (<https://nebenwirkungen.bund.de/>) unter Angabe der Chargennummer.

Informationen zum Datenschutz

BioNTech Medical Information verarbeitet Ihre personenbezogenen Daten, um Ihre medizinische Anfrage zu bearbeiten oder zu beantworten und ggf. zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit. Unter Umständen geben wir Ihre Informationen an andere BioNTech-Kollegen weiter, um sicherzustellen, dass Ihre Anfrage angemessen bearbeitet wird. Ihr Name, Ihre

BioNTech SE
An der Goldgrube 12 D-55131 Mainz
Tel.: +49 (0) 6131-90 84 0
Fax: +49 (0) 6131-90 84 390
medinfo@biontech.de

Kontaktdaten und Ihre Position werden an unser Pharmakovigilanz-Team weitergegeben, wenn Sie ein unerwünschtes Ereignis, d. h. Nebenwirkungen eines Arzneimittels, melden, damit dieses sich mit Ihnen bezüglich des unerwünschten Ereignisses in Verbindung setzen kann. Wir müssen Ihre Daten möglicherweise an verbundene Unternehmen, Geschäftspartner, Dienstleister von BioNTech und Aufsichtsbehörden weitergeben, die außerhalb Ihres eigenen Landes ansässig sind, möglicherweise auch in Ländern außerhalb der EU/des EWG, soweit dies erforderlich ist, um die geltenden gesetzlichen Meldepflichten zu erfüllen. BioNTech hat Maßnahmen ergriffen, um die von Ihnen zur Verfügung gestellten personenbezogenen Daten zu schützen.

Wir bewahren Ihre personenbezogenen Daten nur so lange auf, wie wir mit Ihnen in Kontakt stehen, es sei denn, eine längere Aufbewahrungsfrist ist gesetzlich vorgeschrieben oder zulässig oder entspricht einer bewährten Branchenpraxis. Art. 9 (2) (i) und Art. 6 (1) (c) DSGVO in Verbindung mit geltenden unionsrechtlichen oder mitgliedstaatlichen Meldepflichten dienen als Rechtsgrundlagen für die beschriebene Datenverarbeitung. Alle personenbezogenen Daten, die Sie uns übermitteln, werden gemäß der Datenschutzrichtlinie von BioNTech (<https://biontech.de/de/data-privacy-policy>) geschützt und vertraulich behandelt. Wenn Sie weitere Fragen zur Verwendung Ihrer personenbezogenen Daten haben, wenden Sie sich bitte an uns.

Wirkmechanismus und Pharmakokinetik des COVID-19-mRNA-Impfstoffs von BioNTech-Pfizer

Die vollständige Fachinformation entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für den COVID-19-mRNA-Impfstoff Comirnaty von BioNTech-Pfizer (auch als Tozinameran und BNT162b2 bezeichnet).

Beachten Sie, dass einige der in dieser Antwort enthaltenen Informationen nicht in der SmPC enthalten sind. Diese Antwort soll keine Empfehlungen/Ratschläge für die Verabreichung/Anwendung des COVID-19-mRNA-Impfstoffs von BioNTech-Pfizer darstellen, die nicht mit der genehmigten Produktlizenz oder Fachinformation übereinstimmt. Wir stellen diese Informationen nur zu Ihrer Kenntnisnahme zur Verfügung. Die geeignete Behandlung sollte nach klinischer Beurteilung anhand der medizinischen Vorgeschichte und des klinischen Status einzelner Personen festgelegt werden.

1.) In welchen Zellen welcher Organe oder Gewebe sollte nach der intramuskulären Injektion von Comirnaty die Bildung der Spike Proteine und die Immunantwort ausgelöst werden?

Die SmPC für den COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer enthält die folgenden relevanten Informationen:¹

Der COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer wird nach Verdünnung intramuskulär in einer primären Impfserie von 2 Dosen (je 0,3 ml) verabreicht. Es wird empfohlen, die zweite Dosis 3 Wochen nach der ersten Dosis zu verabreichen.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Die Nukleosid-modifizierte Boten-RNA (mRNA) in Comirnaty (Tozinameran) ist in Lipid-Nanopartikeln formuliert, die es ermöglichen, die nicht-replizierende RNA in Wirtszellen einzubringen, um die transiente Expression des SARS-CoV-2 Spike (S)-Antigens zu steuern. Die mRNA kodiert für membranverankertes S in voller Länge mit zwei Punktmutationen innerhalb der zentralen Helix. Die Mutation dieser beiden Aminosäuren zu Prolin fixiert das S-Protein in einer antigenetisch bevorzugten Prä-Fusions-Konformation. Der Impfstoff löst sowohl neutralisierende Antikörper als auch zelluläre Immunantworten gegen das Spike (S)-Antigen aus, was zum Schutz gegen COVID-19 beitragen kann.

Das SARS-CoV-2-Spike-Protein ist an der Erkennung von Rezeptoren, der Anheftung des Virus und dem Eindringen in Wirtszellen beteiligt und stellt aufgrund seiner entscheidenden Rolle bei der Infektion eine wichtige Zielstruktur für COVID-19-Impfstoffe dar.² In BNT162b2 ist nicht-infektiöse SARS-CoV-2-Spike-Protein-mRNA von Lipid-Nanopartikeln (LNP) eingekapselt.^{3,4,5}

Nach Verabreichung mittels intramuskulärer Injektion gelangt die BNT162b2-mRNA in das Cytosol der Zellen, ohne in den Zellkern einzudringen oder sich in das Wirtsgenom zu integrieren.⁶ Im Cytosol wird die BNT162b2-mRNA von Ribosomen in das nicht-infektiöse Spike-Protein translatiert.^{4,5} Das

intrazelluläre Spike-Protein wird vom Proteasom des Wirts prozessiert und von den Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) I und MHC II aufgenommen. Diese wandern zur Zellmembran und präsentieren das prozessierte Spike-Protein dem Immunsystem.^{4,5} Dadurch wird eine spezifische, T-Zell-vermittelte Immunantwort ausgelöst, die sich gegen das Virus und die infizierten Zellen richtet.⁷

2.) Kann ausgeschlossen werden, dass die Spike Proteine außerhalb der von Ihnen unter Punkt 1 angegebenen Zellen gebildet werden? Falls Ja, auf Grundlage welcher wissenschaftlich gesicherten Daten kann dies ausgeschlossen werden?

Uns liegen keine Informationen über andere Zellen vor, die das Spike-Protein exprimieren könnten.

3.) Wie lange besteht die Codierungsfähigkeit der mRNA im Körper der geimpften Person? Kann diesbezüglich ausgeschlossen werden, dass dieses über Wochen/Monate persistiert?

Die aktuell zugelassene SmPC für den COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer gibt keine Auskunft über die Bioverfügbarkeit der modifizierten mRNA. Wir wissen, dass die Translation der in vitro-transkribierten mRNA schnell nach der Injektion beginnt, um die transiente Antigenexpression in Gang zu bringen.^{8,9} Nach der Translation wird die in vitro-transkribierte mRNA durch normale physiologische Prozesse abgebaut.⁹

4.) Nach welcher Zeit sollte sich die mRNA aus den Lipidnanopartikeln spätestens im Körper der geimpften Person abgebaut haben?

Es wurden keine Ausscheidungsstudien mit dem COVID-19-mRNA-Impfstoff BNT162b2 durchgeführt. Aus der PK-Studie geht hervor, dass 50 % von ALC-0159 unverändert mit den Faeces ausgeschieden wurden. Der Stoffwechsel spielte bei der Ausscheidung von ALC-0315 eine Rolle, da wenig bis gar kein unverändertes Material im Urin oder in den Faeces nachgewiesen wurde. Untersuchungen von Urin, Kot und Plasma aus der PK-Studie an Ratten ergaben eine Reihe von Esterspaltprodukten von ALC-0315. Dies ist wahrscheinlich der primäre Clearance-Mechanismus, der auf dieses Molekül wirkt, obwohl keine quantitativen Daten zur Bestätigung dieser Hypothese vorliegen. In vitro wurde ALC-0159 langsam durch hydrolytischen Metabolismus der Amid-Funktionalität metabolisiert.⁷

5.) Ist sichergestellt, dass sich das Spike-Protein, das in den transfizierten Zellen der geimpften Person gebildet wird, ausschließlich in die Membranen der betroffenen Zellen einbaut („verbleibt an der Impfstelle“) und nicht löslich im Körper zirkuliert?

Es wurden Studien durchgeführt, um die Bioverteilung der LNP-formulierten modRNA zu bestimmen, wobei eine Surrogat-Luciferase-modRNA verwendet wurde, die mit einem LNP mit identischer Lipidzusammensetzung wie in BNT162b2 formuliert wurde (Mausstudie), oder eine [3H]-markierte Lipidnanopartikel-mRNA-Formulierung (Rattenstudie).¹⁰

In der Mausstudie war die Luciferase-Expression vorübergehend und nahm mit der Zeit ab. Die Luciferase-Signale in den Injektionsbereichen, die höchstwahrscheinlich die Verteilung in den Lymphknoten widerspiegeln, die den Injektionsbereich versorgen, erreichten 6 Stunden nach der Injektion ihren Höchstwert. Die Signale aus der Leberregion erreichten 6 Stunden nach der Injektion ihren Höchstwert und gingen 48 Stunden nach der Injektion auf den Hintergrundwert zurück.¹⁰

In der Studie mit Ratten kam es zu einer Verteilung von der Injektionsstelle zu den meisten Geweben. In den meisten Geweben wurden geringe Radioaktivitätsmengen nachgewiesen, wobei die höchsten Werte im Plasma 1-4 Stunden nach der Verabreichung beobachtet wurden. Innerhalb von 48 Stunden wurde die Verteilung hauptsächlich in Leber, Nebennieren, Milz und Eierstöcken beobachtet, wobei die höchsten Konzentrationen 8-48 Stunden nach der Verabreichung auftraten. Die Gesamtrückgewinnung (in % der injizierten Dosis) der radioaktiv markierten LNP+modRNA außerhalb der Injektionsstelle war in der Leber am größten (bis zu 21,5 %) und in Milz ($\leq 1,1 \%$), Nebennieren ($\leq 0,1 \%$) und Eierstöcken ($\leq 0,1 \%$) deutlich geringer. Die mittleren Konzentrationen und das Verteilungsmuster im Gewebe waren bei beiden Geschlechtern weitgehend ähnlich. In den Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung (Studie 38166 und Studie 20GR142) wurden in den Eierstöcken keine Anzeichen für impfstoffbedingte makroskopische oder mikroskopische Befunde gefunden, und in der DART-Studie wurden keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit festgestellt.¹⁰

6.) Womit ist sichergestellt, dass die Lipidnanopartikel in der beworbenen Nanogröße bleiben und nicht möglicherweise im Körper (und Körpergefäßen) zu größeren Lipidtropfen fusionieren?

Nach einer Literaturrecherche sind uns keine Berichte bekannt, die auf eine mögliche Verschmelzung von LNP – innerhalb oder außerhalb des Körpers – hinweisen würden. Im COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer schützen die LNP die RNA vor dem Abbau durch RNAsen und ermöglichen die Transfektion von Wirtszellen nach intramuskulärer Verabreichung.¹⁰

Die LNP könnten jedoch aggregieren, weshalb der COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer (BNT162b2) PEG-Lipid enthält, um die Partikelstabilität zu erhöhen und die Aggregation zu verhindern.¹¹

7.) Wie ist die Halbwertszeit der Lipidnanopartikelkomponenten im Körper? Wie schnell werden diese abgebaut und metabolisiert oder ausgeschieden?

Tierversuche haben gezeigt, dass die scheinbare terminale $t_{1/2}$ in Plasma und Leber in beiden Geweben ähnlich war und für ALC-0159 und ALC-0315 bei 2-3 bzw. 6-8 Tagen lag. Die scheinbare terminale $t_{1/2}$ im Plasma stellt wahrscheinlich die Rückverteilung der entsprechenden Lipide aus den Geweben, in die sie sich als LNP verteilt haben, zurück ins Plasma dar, wo sie ausgeschieden werden.⁷

8.) Wie viele Lipidnanopartikel sind in einer Dosis Cormirnaty enthalten und in welcher Größenordnung bestehen Schwankungen zwischen einzelnen Dosen?

Die Fachinformation für den COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer enthält die folgenden relevanten Informationen (COMIRNATY 30 µg 12+ Jahre Konzentrat (violette Kappe)):¹

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Dies ist eine Mehrdosendurchstechflasche, deren Inhalt vor der Verwendung verdünnt werden muss. Eine Durchstechflasche (0,45 ml) enthält nach dem Verdünnen 6 Dosen von je 0,3 ml.

Eine Dosis (0,3 ml) enthält 30 Mikrogramm Tozinameran, einen COVID-19-mRNA-Impfstoff (eingebettet in Lipid-Nanopartikel).

Tozinameran ist eine einzelsträngige, 5'-gekappte Boten-RNA (mRNA), die unter Verwendung einer zellfreien in-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird und das virale Spike (S)-Protein von SARS-CoV-2 kodiert.

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

((4-Hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)

2-[Polyethylenglykol]-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)

Cofoscerilstearat (DSPC)

Cholesterol

Kaliumchlorid

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumchlorid

Natriummonohydrogenphosphat Dihydrat

Sucrose

Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Wir sind nicht in der Lage, Angaben über die Anzahl der Lipid-Nanopartikel in einer Dosis Comirnaty oder den Unterschied zwischen den einzelnen Dosen zu machen, da es sich hierbei um wirtschaftlich sensible Informationen handelt.

9.) Wie viele mRNA-Sequenzen sind in einem LNP enthalten und wie groß ist die Schwankungsbreite?

Der COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer (BNT162b2) besteht aus einer genetischen mRNA-Sequenz, die für das SARS-CoV-2-Spike-Glycoprotein (S) in voller Länge kodiert und in Lipid-Nanopartikeln (LNP) verkapselt ist.¹⁰

10.) In welcher Form entsprechend Ihrer laut Homepage 4 mRNA Formaten liegt die mRNA in Cormirnaty vor?

Der COVID-19-mRNA-Impfstoff von BioNTech-Pfizer (BNT162b2) ist hochgereinigte, einzelsträngige, 5'-gekäpfte Boten-RNA (mRNA), die unter Verwendung einer zellfreien in-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wird. Er wird als RNA-Lipid-Nanopartikel aus Nukleosid-modifizierter mRNA (modRNA) formuliert, die N1-Methylpseudouridin anstelle von Uridin enthält.⁷

REFERENZEN

1. Comirnaty 30 Mikrogramm/Dosis Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Comirnaty, INN-Tozinameran (europa.eu) Zuletzt aufgerufen am 08.02.2022.
2. Huang Y, et al. Acta Pharmacol Sin 2020;41:1141–9.
3. Armbruster N, et al. Vaccines (Basel) 2019;7:132.
4. Versteeg L, et al. Vaccines (Basel) 2019;7:122.
5. Jackson NAC, et al. NPJ Vaccines 2020;5:11; 5.
6. Verbeke R, et al. J Control Release 2021;333:511–20.
7. Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply: COVID-19 mRNA Vaccine BNT162b2 (BNT162b2 RNA) concentrate for solution for injection. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Juni 2021.
8. Zhang C, et al. Front Immunol 2019; 10:594.
9. Pardi N, et al. Nat Rev Drug Discov 2018;17:261-79.
10. Comirnaty. Allgemeine Bezeichnung: COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) (COVID-19-mRNA-Impfstoff (Nukleosid-modifiziert)). Procedure No. EMEA/H/C/005735/0000. Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 19. Februar 2021.
11. Sakurai Y, et al. Mol Pharm. 2020 Apr 6;17(4):1397-1404.